

Оценка клинического значения некоторых общих молекулярно-генетических и иммунологических аспектов инвазивного аспергиллёза и лёгочного туберкулёза

Г.А. Чиж

ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им Б.П. Константина Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина

Evaluation of the clinical significance of some common molecular genetic and immunological aspects of invasive aspergillosis and pulmonary tuberculosis

G.A. Chizh

Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute», Gatchina

Аннотация

Интерферон- γ (IFN- γ), пентраксин-3 (Ptx-3) а также Natural resistance-associated macrophage protein 1 (Nramp-1), являются важными молекулярными элементами защиты организма от *M. tuberculosis* и грибов рода *Aspergillus*. Они во многом определяют вероятность возникновения инвазивного аспергиллёза и лёгочного туберкулёза, особенности их течения, а также, в некоторой степени, обуславливают сложность дифференциальной диагностики данных заболеваний. Некоторые из них (IFN- γ , Ptx-3) имеют потенциальную пользу в углублённой диагностике и оценке эффективности лечения данных заболеваний, однако значение данных маркеров для дифференциальной диагностики инвазивного аспергиллёза и туберкулёза лёгких на сегодняшний день ограничено.

Ключевые слова

Интерферон, пентраксин-3, аспергиллёз, туберкулёз, дифференциальная диагностика.

Summary

Interferon- γ (IFN- γ), pentraxin-3 and Natural resistance-associated macrophage protein 1 or Nramp-1 are important molecular elements of defense from *M. tuberculosis* and *Aspergillus* fungi, They are determine to chance of emergence invasive lung aspergillosis and lung tuberculosis, determine features their currents, and, to some extent, they are determine difficult of differential diagnostic between the both infection sickness. IFN- γ and Ptx-3 are have a potential profit on the advanced diagnostics and assessment to success of treatment the sickness, but value of that molecular markers for differential diagnostic between invasive lung aspergillosis and lung tuberculosis now is limited.

Keywords

Interferon, pentraxin-3, aspergillosis, tuberculosis, differential diagnostic.

Введение

Грибковые инфекции на сегодняшний день продолжают оставаться серьёзной проблемой для современного здравоохранения [1]. В силу множества аспектов – биологических, иммунологических, клинических – особого внимания заслуживают инфекции, вызываемые грибами рода

Aspergillus, в частности – инвазивный аспергиллёз лёгких (ИАЛ). Аспергиллёз лёгких (АЛ) является очень многоликим по своим клиническим проявлениям он чрезвычайно разнообразный, но, к сожалению, весьма неспецифический [2]. Связано это с тем, что клинико-инструментальные проявления ИАД, в виде синдрома лёгочной

инфильтрации, часто трудно отличить от других распространённых заболеваний лёгких, протекающих с данным синдромом в основе своей клинической картины [3]. Одним из таких и одним из наиболее опасных, в силу высокой летальности, является лёгочный туберкулёз. Крайне актуальным является вопрос дифференциальной диагностики ИАЛ и туберкулёза лёгких [4], которые имеют в основе своего возникновения некоторые общие молекулярно-генетические и иммунологические особенности [1, 4]. Имитируя в своём течении черты многих заболеваний, сопровождающихся синдромом уплотнения лёгочной ткани [3], в том числе туберкулёз лёгких, инвазивный аспергиллёз лёгких зачастую диагностируется несвоевременно. Часто к длительному течению туберкулёзной инфекции присоединяется инвазивный лёгочный аспергиллёз. Иногда возможна и обратная ситуация [2].

В возникновении и течении инвазивного аспергиллёза лёгких и туберкулёза лёгких существует ряд общих патофизиологических и клинических особенностей, которые прослеживаются в каждом конкретном клиническом случае [4]. Однако, природа такого сходства клинической картины, несмотря на различие биологии аспергиллов и микобактерий, окончательно не ясна и мало где освещалась. Данный обзор будет посвящён подробному рассмотрению причин, обуславливающих сложность дифференциальной диагностики указанных выше заболеваний. В частности, будут рассмотрены молекулярно-генетические и иммунологические аспекты инвазивного аспергиллёза и туберкулёза лёгких, имеющих значение в возникновении клинической картины данных заболеваний и их дифференциальной диагностике. Дана оценка современным возможностям применения молекулярных маркеров в дифференциальной диагностике аспергиллёза и туберкулёза лёгких.

Инвазивный аспергиллёз лёгких (ИАЛ) относится к группе системных микозов, являясь среди них одним из самых распространённых вариантов [5]. Это связано с повсеместным распространением аспергиллов, с их высокой метаболической активностью в виде наличия протеаз, липаз, амилаз, целлюлаз и иных ферментов. Имея высокую адаптивность к различным условиям обитания, аспергиллы способны выживать и размножаться в почве, на различных растениях и органических остатках, в системах водоснабжения и вентиляции, в различных отходном и строительном материалах [2]. Основными возбудителями инвазивного аспергиллеза являются *A.*

fumigatus, (до 40-70 % от частоты возникновения инвазивного аспергиллёза) [5]. Одна из главных причин первенства возбудителя *A. fumigatus* как причинного фактора заболевания – малые размеры спор (2,5-3,0 мкм), позволяющие глубже проникать в нижние дыхательные пути. Другая – высокая метаболическая активность *A. fumigatus* на широко распространённых углеводородных материалах [2, 5].

Морфологические особенности аспергиллёза лёгких. Инвазивный аспергиллёз имеет достаточно разнообразную морфологическую картину. Чаще всего он принимает вид лёгочного инфильтрата серо – бурого цвета, а при развитии гнойного процесса к инфильтрату присоединяются очаги некроза. При наличии полостных образований в лёгком аспергиллы могут разрастаться по его внутренней поверхности в виду толстых мембран, имеющих тенденцию к слущиванию в просвет полости [6]. В ряде случаев это приводит к формированию так называемой аспергиллемы лёгких. Аспергиллема лёгких представляет собой конгломерат, состоящий из мицелия гриба и клеточного детрита, и часто является проявлением хронической аспергиллёзной лёгочной инфекции [2, 6]. Именно аспергиллема является наиболее трудным вариантом для дифференциальной диагностики инвазивного аспергиллёза лёгких и лёгочного туберкулёза, а иногда морфологические последствия туберкулёза лёгких является субстратом для формирования аспергиллемы [2, 4].

Туберкулёз лёгких. В свою очередь, лёгочная форма туберкулёзной инфекции является наиболее частой формой туберкулёзной инфекции, вызываемой *M. tuberculosis* и имеющую чрезвычайную вариабельность своих клинических проявлений. Туберкулёз по течению дифференцируют на первичный (развивающийся при первичном контакте с возбудителем), и вторичный (имеющий самые разнообразные варианты и локализующийся как внутрилёгочно, так и внелёгочно) варианты [2, 7]. Первичный туберкулёз может заканчиваться заживлением или переходить в хроническое, затяжное течение. При прогрессировании он может давать картину туберкулёзной пневмонии или первичной лёгочной каверны, а в ряде случаев – переходить во вторичный туберкулёз (либо как обострение ранее существовавшего процесса, либо как результат повторного инфицирования) после, казалось бы, полного излечения. В ряде случаев это может быть связано с другими поражениями лёгких, в том числе инфекционными (в том числе грибковыми). Вторичный туберкулёз лёгких имеет множество

стадий своего морфогенеза: от острого/фиброзно-очагового он может переходить в инфильтративный, туберкулёз, в казеозную пневмонию с исходом в фиброзно-кавернозный туберкулёз, иногда – в цирротический туберкулёз. Бывают переходы от инфильтративного туберкулёза – в кавернозный. Все эти стадии будут характеризоваться своеобразием рентгенологической картины, и в ряде случаев могут вызывать сложности дифференциальной диагностики с аспергиллемой [2, 6, 7]. Важно, что на определённых стадиях морфогенеза туберкулёза в организме, на стадии формирования каверны лёгкого, возможно присоединение инвазивного аспергиллёза по той причине, что в зоне каверны (и полостях в целом) затруднена реализация механизмов иммунной защиты, имеющей столь важное значение в защите от туберкулёза и аспергиллёза [4, 7].

Общие иммунологические и молекулярно-генетические особенности ИАЛ и лёгочного туберкулёза. Что известно на сегодняшний день?

Несмотря на принципиальные биологические различия возбудителей и некоторые различия в патоморфологии, у туберкулёза и аспергиллёза лёгких больше общего, чем может показаться на первый взгляд. В первую очередь, сходство данных инфекционных заболеваний касается различных аспектов ответа систем врождённого и адаптивного иммунного ответа на внедрение патогенов в нижние дыхательные пути [1, 4, 8]. Во множестве публикаций отражена ключевая роль резидентных макрофагов, а также нейтрофилов в реализации защитного ответа на внедрение как микобактерий туберкулёза, так и грибов аспергиллов [1, 8, 9, 10].

Так, в отношении аспергиллёза, макрофаги разрушают проникшие в альвеолы конидии *Aspergillus spp.*, в то время как нейтрофилы уничтожают проросшие из уцелевших конидий гифы. Так как гифы имеют слишком большой размер, чтобы быть поглощенными нейтрофилами, последние выработали целый ряд внеклеточных механизмов уничтожения, в том числе образование внеклеточных ловушек, которые предотвращают дальнейшее распространение грибов [2, 4]. В отношении микобактерий, здесь также ключевая роль принадлежит клеточному иммунитету, в частности фагоцитозу, макрофагальной антителозависимой цитотоксичности и Т-клеточному иммунитету [6, 8]. Фагоцитоз, несмотря на свою незавершённость, имеет значение для отграниче-

ния патогенного воздействия микобактерий на лёгочную ткань и лежит в основе формирования гранулем (реакция ГЗТ) [7, 8]. Примечательно, что в отношении элиминации микобактерий туберкулёза, что в элиминации аспергиллов, важную роль многие исследователи придают пентраксинам нейтрофилов [4].

PTX-3. Пентраксины (Ptx-3) являются суперсемейством филогенетически древних белков, имеющих консервативную структуру от паукообразных до млекопитающих. Пентраксины распознают широкий спектр экзогенных патогенных веществ и изменённых молекул макроорганизма, проявляя свойства белков острой фазы воспаления [2, 4, 9]. С помощью Ptx-3 осуществляется распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур, к числу которых относятся и компонент споры аспергиллов 1,3-бета-d-глюкан споровой стенки [1, 8]. Для аспергиллёза лёгких значение пентраксина-3 установлено достаточно чётко и заключается оно в следующем:

- пентраксин 3 способен связываться с поверхностными углевод-содержащими конъюгатами различных вирусов, грибов и их спор, бактерий, что приводит к ограничению процессов роста их колоний;
- усиление фагоцитоза (за счёт дополнительной опсонизации), что оказывает положительное модулирующее действие на иммунный ответ за счёт стимуляции выброса фагоцитами хемокинов, хемоаттрактантов;
- увеличивают эффективность мукоцилиарного клиренса респираторного тракта [1, 9, 10].

Основными продуцентами Ptx являются нейтрофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки. Однако, в отличие от других клеток, у которых нет заранее сформированных молекул Ptx3, в нейтрофилах Ptx3, преимущественно в мономерной форме, содержится в специфических гранулах вместе с лактоферрином [1, 2]. При активации нейтрофилов мономерный Ptx3 секретируется в экстраклеточное пространство, (что, вероятно, также реализуется через внутриклеточные сигнальные системы, запускаемые взаимодействием патоген ассоциированного молекулярного паттерна с соответствующим рецептором нейтрофилов) [2, 4, 9].

В одном из фундаментальных исследований С. Garlanda и соавт. [11] представили доказательства, что в условиях отсутствия Ptx3 в организме система иммунитета не в состоянии ответить на инфицирование *Aspergillus fumigatus* по Th1-типу. Введение экзогенного Ptx3 способствовало индукции Th1-иммунного ответа и выздоровле-

нию мышей, зараженных *Aspergillus fumigatus*. Было показано, что Ptx3 участвует в процессе элиминации грамположительных, грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* клинически значимых видов рода *Aspergillus*) [2, 9, 11].

В отношении туберкулёза лёгких и роли пентраксина-3 в его течении, вопросов пока остаётся гораздо больше. Достоверно известно, что уровень плазменного Ptx-3 имеет корреляцию со степенью поражения лёгочной ткани при туберкулёзе [12], и снижается при успешном лечении туберкулёзной инфекции. Однако роль Ptx-3, судя по всему, не сводится лишь к диагностической прогностической функции: в 2010 году рядом исследователей [13] было продемонстрировано, что введение вакцины БЦЖ приводит к повышению плазменной концентрации Ptx-3. Данный лабораторный феномен был интерпретирован как выражение защитной функции Ptx-3 в отношении микобактерий туберкулёза, хотя молекулярно-клеточные аспекты механизма действия Ptx-3 при микобактериальной инфекции пока не получили точной расшифровки и описания. Предполагается, что индуктором Ptx-3 в данном случае являются альвеолярные макрофаги, которые секретируют его при взаимодействии с микобактериальными антигенами. Как уже было отмечено, Ptx-3 имеет важное значение для реализации иммунного ответа по T_H-1 пути [1, 8, 9]. Также существуют данные, свидетельствующие о роли полиморфизма генов, кодирующих Ptx-3 в детерминации индивидуальной чувствительности к микобактериям туберкулёза [12].

Nramp-1. Ещё в конце прошлого столетия (1994 год) идентифицированы молекулярно-генетические особенности, обуславливающие повышенную чувствительность организма к внутриклеточным патогенам, в том числе к таким, как *A. fumigatus* и *M. tuberculosis*. Речь идёт о продуктах экспрессии генов *bcg*. Skamene E1. с группой учёных в серии экспериментов в 1994 году [14], установили, что главным результатом экспрессии гена *bcg*, является белок макрофагов, связанный с естественной устойчивостью макрофагов – Natural resistance-associated macrophage protein 1 или *Nramp-1*. В 2006 году группа учёных (Yung-Hsiang Hsu et al.) продемонстрировали, что полиморфизм гена *bcg* и белка *Nramp1* является фактором, определяющим чувствительность к туберкулёзной инфекции у тайваньских аборигенов [15]. *Nramp-1* является своеобразным «насосом», осуществляющий перенос двухвалентных катионов Fe²⁺, из эндосом в цитозоль макрофа-

гальной клетки путём обменного переноса ионов железа на протоны.

Nramp-1, по данным литературных источников, экспрессируется и продуцируется в клетках макрофагально-моноцитарной линии [1, 4]. Биологическое значение данного белка-переносчика связано с устойчивостью и эффективностью фагоцитов по отношению именно к инфекционным патогенам, заключённым в фагосомы [4, 16, 17, 18, 19]. В чём заключается его роль в элиминации внутриклеточных патогенов?

Для уничтожения патогена, находящегося внутри фаголизосомы, необходимы активные формы лизосомальных ферментов. Активация ферментов происходит при низких уровнях pH – 5–5,5. (см. рис. 1) [20]. Вышеуказанный протонный переносчик осуществляет закисление среды внутри лизосом, что ведёт к активации ферментов и уничтожению патогена. В тот же момент этот переносчик *Nramp-1* выводит из лизосом ионы железа, которые необходимы микроорганизмам для процессов пролиферации. Необходимость железа для пролиферации внутриклеточных патогенов, в частности, микобактерий туберкулёза, подтверждена рядом экспериментальных работ. Так, Olakanmi O и соавторы, продемонстрировали факт существования корреляции между нагрузкой железом и риском возникновения и прогрессирования туберкулёза лёгких [2, 21]. Будет справедливым отметить, что существуют данные о полиморфизме гена *bcg* и корреляции с частотой возникновения туберкулёза [15, 16]. Что касается аспергиллёза, убедительные данные на сегодняшний день не многочисленны. Но известно следующее. Аналогичный эффект, перегрузки организма железом, на течение аспергиллёза следует ожидать и при аспергиллезе, так как показано, что грибы имеют систему, обеспечивающую депонирование ионов железа [22, 23]. Об этом свидетельствует и результаты оценки инструментальных проявлений аспергиллёза в серии исследований. При анализе изображений церебральных очагов аспергиллеза, которые получали с помощью магнитного – ядерного резонанса, были выявлены зоны накопления железа. Это было интерпретировано исследователями как проявление активной пролиферации аспергиллов [2, 22, 23]. Представленные данные диктуют необходимость дальнейшего продолжения исследования роли полиморфизма экспрессии гена *bcg* в развитии аспергиллёзной инфекции.

Полиморфизм генов INF-γ. В отношении адаптивного иммунного ответа, доказана важная

роль медиатора ИНФ- γ в реализации эффективной защиты иммунной системы против аспергиллов и микобактерий [4]. ИНФ- γ является активатором макрофагов и оказывает активирующее влияние на все механизмы цитотоксичности, осуществляемой с помощью Тх-1 лимфоцитов, способствует презентации антигенов путём индукции экспрессии ГКГС-1 и 2 класса, а также молекул межклеточной адгезии, в частности ICAM-1 [2, 8]. Важно отметить, что ИНФ- γ – оказывает тормозящее действие на синтез IgE. Это означает, что при туберкулёзе и аспергиллёзе лёгких повышение уровня IgE может свидетельствовать о недостаточной функциональной активности ИНФ- γ и являться одним из предикторов неблагоприятного развития событий у конкретного пациента при данных заболеваниях, поскольку гипофункция IFN- γ сопряжена с хронизацией воспалительного процесса при инфекционных поражениях [2, 4, 8, 10]. Прямая связь между возникновением очагов хронической бактериальной или грибковой инфекции и гиперпродукцией IgE была обнаружена и продемонстрирована в ряде исследований [10, 24]. Была продемонстрирована роль полиморфизма ИНФ- γ в восприимчивости и тяжести течения туберкулёзной инфекции лёгких: «...результаты исследования позволяют рассматривать полиморфизм гена IFNG (T-1488C) в качестве дополнительного генетического фактора риска развития туберкулёзной инфекции у детей и одной из причин недостаточной функциональной активности клеток, регулирующих синтез

ИНФ- γ » [25]. Аналогичные данные важной функциональной роли INF- γ были получены и в отношении инвазивного аспергиллёза лёгких. В исследовании, посвящённом молекулярно-генетическим особенностям гематологических пациентов с ИАЛ было показано снижение абсолютного числа Т-хелперов 1 типа и снижение продукции медиаторов цитотоксических реакций иммунного ответа – ИНФ- γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , Г-КСФ и др. [1, 14].

Полиморфизм генов, кодирующих ИНФ- γ , Nrp-1 и Ptx-3 объясняет неодинаковую чувствительность разных людей к аспергиллам и микобактериям и расширяет представление о факторах риска возникновения для данных заболеваний. Помимо этого, полученные данные углубляют представление о значении клеточного звена неспецифической резистентности в защите от аспергиллов, микобактерий, и, возможно, от множества других внутриклеточных патогенов.

Оценка клинического значения молекулярно-генетических особенностей возникновения инвазивного аспергиллёза и туберкулёза лёгких

Можно ли использовать современные знания о молекулярно-генетических особенностях возникновения инвазивного аспергиллёза и туберкулёза лёгких в клинической практике? Каково их применение в дифференциальной диагностике и в клинической практике? Попытки ответить на эти вопросы уже осуществ-

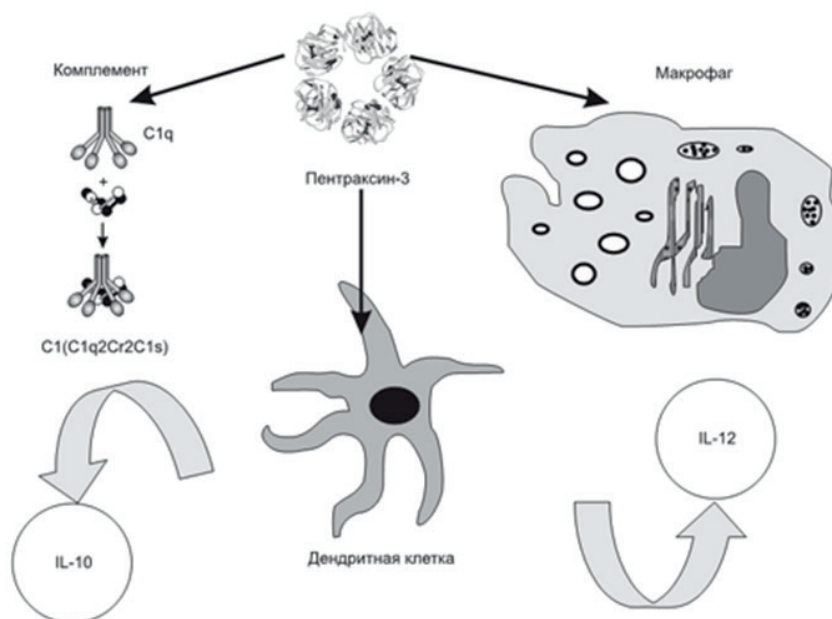


Рис. 1. Иммунорегулирующее действие пентраксина-3

влялись в ряде исследований. Их результаты нашли отражение в современных литературных источниках.

Ptx-3. Так, М. М. Авербах (мл.) и соавт. [12] показали в своём исследовании достоверное снижение уровня пентраксина-3 в периферической крови через 6 месяцев от начала проведения химиотерапии туберкулёза лёгких у детей с деструктивными формами заболевания, что коррелировало с положительной клинической и рентгенологической динамикой заболевания. В тот же момент, уровень пентраксина-3 до начала лечения не имел прямой связи с характером и распространённостью туберкулёзного процесса: при различном характере и распространённости процесса до начала лечения, уровень *Ptx-3* значительно не различался [12].

Необходимость изучения применения *Ptx-3* как нового маркера для верификации аспергиллёза лёгких возникла в связи с невозможностью исключить риск ложно-положительного результата галактоманнанового теста при получении бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), что, в ряде случаев, приводит к проведению противоаспергиллёзной лекарственной терапии в отсутствие заболевания [26]. Далеко не всегда она является безопасной. Бывает и другая ситуация: описаны случаи ложно-отрицательного результата галактоманнанового теста при доказанном гистологическим исследованием наличии у пациента инвазивного аспергиллёза лёгких [27]. Но лишь для аспергиллемы была показана высокая (до 92%) чувствительность галактоманнанового теста. Такие, несколько противоречивые, данные диктуют необходимость поиска более специфичных маркеров для диагностики инвазивного аспергиллёза. Попытки разглядеть эти маркеры в известных ранее биологически активных веществах многочисленны, но их результаты отражены в ряде публикаций.

Так, исследование, проведённое в 2017 году, показало достоверное повышение уровня *Ptx-3* в БАЛ у пациентов с инвазивным аспергиллёзом, что позволило разграничить пациентов с ИАЛ и пациентов с наличием ложно-положительного результата галактоманнанового теста [27].

В отношении исследования потенциальной пользы определения сывороточного *Ptx-3* результаты менее обнадеживающие. Повышение пентраксина-3 в периферической крови не является строго специфичным для инвазивного лёгочного аспергиллёза, так как показано его повышение при ряде других заболеваний лёгких,

в том числе при «шоковом» лёгком, а также при синдроме системного воспалительного ответа и сепсисе [26]. В отношении оценки эффективности противогрибковой терапии с помощью динамического определения в периферической крови *Ptx-3* на сегодняшний день данных не получено. Это создаёт почву для дальнейших исследований роли *Ptx-3* в оценке эффективности противогрибковой терапии.

IFN-γ. Повышение уровня *IFN-γ* у пациентов с активным туберкулёзом – факт, выясненный достаточно давно [4, 8]. Это логично, учитывая ведущую роль данного цитокина в реализации эффективной защиты против микобактерий и демонстрируется повышенной чувствительностью людей, имеющих врождённые или приобретённые нарушения секреции и функции *IFN-γ* к микобактериям. L. Liang, и соавт. показали, что уровень интерферона-γ в периферической крови у больных туберкулёзом имеет тенденцию к снижению после 8 недель лечения, однако уровень снижения у каждого пациента индивидуален [28].

В отношении инвазивного аспергиллёза действительно было продемонстрировано, что повышение уровня *ИНФ-γ* в БАЛ и сыворотке крови характерно для различных вариантов аспергиллёзной инфекции. Однако, не было продемонстрировано существенных отличий в содержании данного маркера у пациентов с инвазивным лёгочным аспергиллёзом и пациентов с иными воспалительными поражениями лёгких. Но, как отмечают сами авторы, для исследования была взята слишком немногочисленная (81 пациент) группа, что не даёт окончательного ответа на вопрос о специфичности повышения интерферона-γ и иных провоспалительных цитокинов в крови и БАЛ для аспергиллёза лёгких [19]. К сожалению, их определение в биологических жидкостях на сегодняшний день не представляет альтернативы по отношению к галактоманнановому тесту и измерению 1,3-b-D-глюкана в крови.

Заключение

Давая оценку клинического значения представленных в данной статье молекулярно-генетических и иммунологических особенностей, можно резюмировать следующее.

1. Полиморфизм генов, кодирующих *Nramp-1*, *Ptx-3*, *IFN-γ* может быть дополнением к комплексной оценке риска возникновения инвазивного аспергиллёза и туберкулёза лёгких, так как продемонстрирована высо-

кая чувствительность, имеющих нарушения функции данных протеинов, к указанным заболеваниям.

2. На сегодняшний день можно говорить о потенциальной пользе динамической оценки содержания INF- γ и Ptx-3 в сыворотке при ведении больных, страдающих туберкулёзом лёгких. Это польза заключается в оценке эффективности проводимого химиотерапевтического лечения. Такая оценка возможна после 8 недель от начала применения лекарственных средств.
3. Для диагностики инвазивного аспергиллёза может быть полезной оценка содержания Ptx-3 при получении БАЛ. Необходимость дополнительного определения Ptx-3 в БАЛ

обусловлена риском ложно-отрицательного результата галактоманнового теста.

4. Следует, к сожалению, констатировать, что IFN- γ , Ptx-3 не могут служить биохимическими маркерами для дифференциальной диагностики инвазивного аспергиллёза и туберкулёза лёгких. Тем не менее, обнаружение данных маркеров в периферической крови может быть одним из доводов в пользу данных заболеваний как отдельно взятых патологических процессов. Во всяком случае, достаточно убедительно это продемонстрировано для туберкулёза лёгких. Для аспергиллёза лёгких, на сегодняшний день, они считаются менее специфичными и этот аспект нуждается в дальнейшем исследовании.

Литература

1. Шадривова О.В., Фролова Е.В., Тараскина А.Е., Клишко Н.Н. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты инвазивного аспергиллёза. Журнал инфектологии. 2017; 9(1): 47-54. doi 10.22625/2072-6732-2017-9-1-47-54
2. Митрофанов В.С., Свирищевская Е.В. Аспергиллёз лёгких. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2013: 111-113.
3. Щёколов В.В., Мартынов А.И., Спаский А.А. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. М.: ЭОТАР-Медиа, 2017: 570-571.
4. Свирищевская Е.В. и др. Иммуитет при туберкулёзе и аспергиллёзе. Проблемы медицинской микологии 2005; Т.7, №1: 3-12.
5. Клишко Н.Н. и соавт. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские рекомендации. Проблемы медицинской микологии 2015; Том 17, №2.
6. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник, 6-е изд., 2015: 701-702.
7. Цинзерлинг В.А. Патологическая анатомия. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015: 248-254.
8. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы: учебное пособие. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2014, 131 с.
9. Абатуров А.Е. Опсонизирующая сеть протеинов системы неспецифической защиты респираторного тракта 1. Пентраксин. Здоровье ребенка 2010; 1 (22).
10. Торопова Н.П., Синявская О.А. Экзема и нейродермит у детей. Современные представления о патогенезе, клинике, лечении и профилактике. Екатеринбург: Уральский рабочий, 1993, 446 с.
11. Garlanda C. et al. The soluble pattern recognition receptor pentraxin-3 in innate immunity, inflammation and fertility. J Reprod Immunol. 2009; Dec 83(1-2): 128-133. doi 10.1016/j.jri.2009.05.006
12. Авербах М.М., Губкина М.Ф., Панова Л.В. Содержание пентраксина-3 и С-реактивного белка в сыворотке крови у больных туберкулёзом органов дыхания детей и подростков с деструктивными процессами и малыми формами туберкулёза. Туберкулёз и болезни лёгких 2016; Том 94, №9.
13. Jyoti Balhara et al. Pentraxin 3: An Immuno-Regulator in the Lungs - Front Immunol. 2013; 4: 127. doi 10.3389/fimmu.2013.00127
14. Skamene E. The Bcg gene story. Immunobiology 1994; Oct; 191(4-5): 451-460.
15. Yung-Hsiang, Hsua Chaio-Wei, Chenb H. Sunny et al. Association of NRAMP 1 Gene Polymorphism with Susceptibility to Tuberculosis in Taiwanese Aboriginals [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60131-5](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60131-5)
16. Moisan J., Wojciechowski W., Guilbault C. Clearance of infection with Mycobacterium bovis BCG in mice is enhanced by treatment with S28463 (R-848), and its efficiency depends on expression of wild-type Nramp1 (resistance allele). Antimicrob. Agents Chemother. 2001; Vol. 45(11): 3059-3064.
17. Remus N., Alcais A., Abel L. Human genetics of common mycobacterial infections. Immunol. Res. 2003; Vol.28(2): 109-129.
18. Alter-Koltunoff M., Ehrlich S., Dror N. et al. Nramp1-mediated innate resistance to intraphagosomal pathogens is regulated by IRF-8, PU.1, and Miz-1. J. Biol. Chem. 2003; Vol. 278(45): 44025-44032.
19. Helmut J. F. Salzer et al. Evaluation of Galactomannan Testing, the Aspergillus-Specific Lateral-Flow Device Test and Levels of Cytokines in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Chronic Pulmonary Aspergillosis/ Front. Microbiol., 02 October 2018 | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02223>
20. Barbara Peracino, Simona Buracco and Salvatore Bozzaro. The Nramp (Slc11) proteins regulate development, resistance to pathogenic bacteria and iron homeostasis in Dictyostelium discoideum. Journal of Cell Science 2013; 126: 301-311. Published by The Company of Biologists Ltd doi: 10.1242/jcs.116210
21. Olakanmi O., Schlesinger L.S., Ahmed A., Britigan B.E. The nature of extracellular iron influences iron acquisition by Mycobacterium tuberculosis residing within human macrophages. Infect. Immun. 2004; Vol.72(4): 2022-2028.
22. Zoarski G.H., Rothman M.I. et al. An intracranial aspergilloma with low signal on T2-weighted images corresponding to iron accumulation. Neuroradiology 2001; Vol. 43(7): 559-561.
23. Allen M.J., Laederach A., Reilly P.J. et al. Polysaccharide recognition by surfactant protein D: novel interactions of a

C-type lectin with nonterminal glucosyl residues. *Biochemistry* 2001; Vol. 40(26): 7789-7798.

24. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. М.: БУК Лтд, 1998, 299 с.

25. Плеханова М.А. Адаптивный иммунитет и генетические аспекты прогрессирования туберкулёзной инфекции у детей. *Вестник РГМУ* 2017; 5.

26. Qian He, Hongxing Li et al. Pentraxin 3 Gene Polymorphisms and Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary

Disease Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2018; Vol. 66, Issue 2: 261-267, <https://doi.org/10.1093/cid/cix749>

27. Kabbani D. et al. Pentraxin 3 levels in bronchoalveolar lavage fluid of lung transplant recipients with invasive aspergillosis. *Int. Society for the Heart and Lung Transplantation* 2017; Vol. 36, Iss. 9: 973-979.

28. Liang, L.; Shi, R.; Liu, X.; Yuan, X. and all. Interferon-gamma response to the treatment of active pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Volume 21, Number 10, 1 October 2017, pp. 1145-1149(5). DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0880>

Сведения об авторе

Чиж Григорий Алексеевич - младший научный сотрудник, отделение молекулярной и радиационной биофизики. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина. E-mail: ya.grisha234@yandex.ru.

Поступила 17.03.2020 г.